


# 卫生毒理学动物实验 基本操作指南

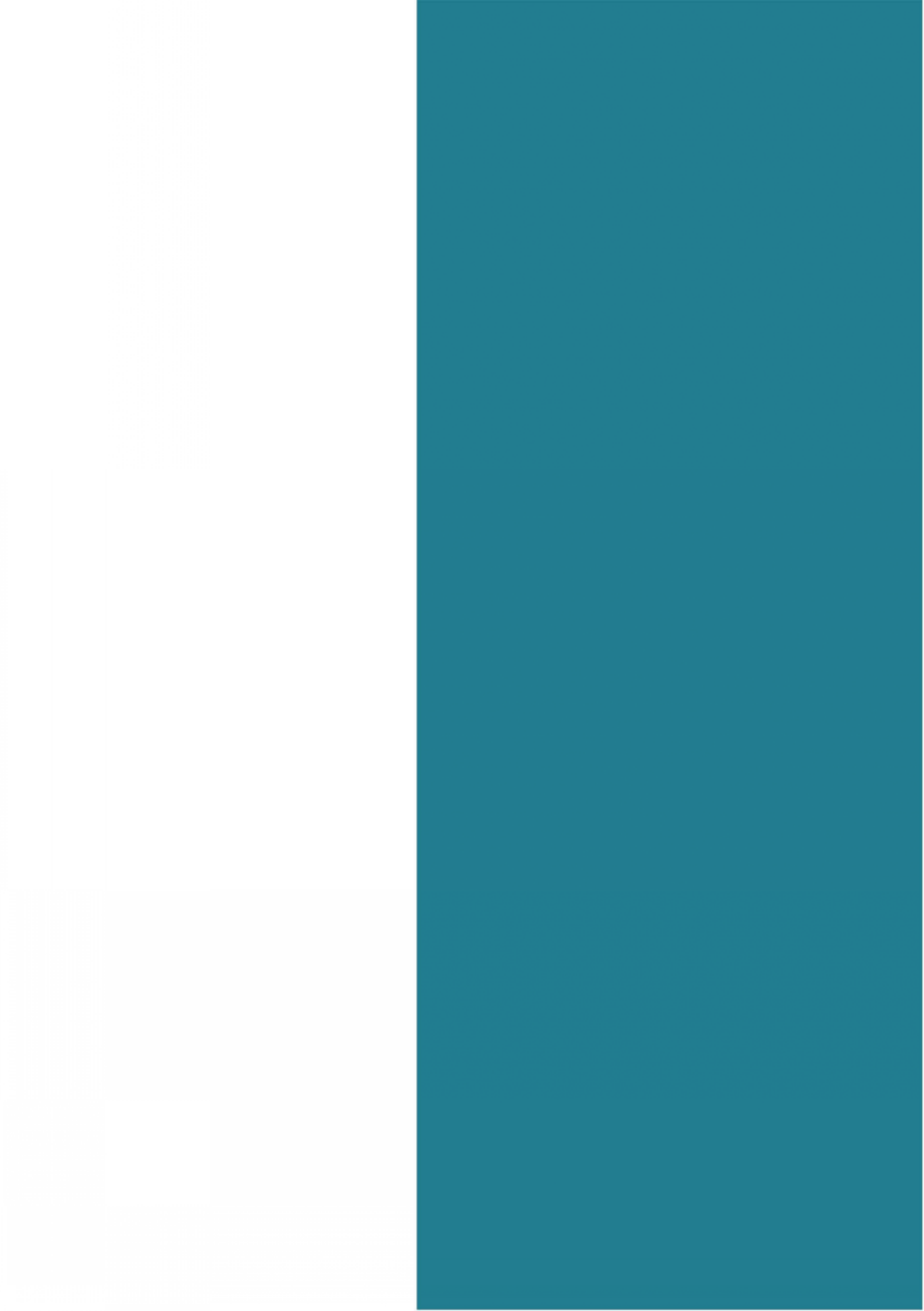
魏琳琳 孙建云 © 主编



WEISHENG DULIXUE DONGWU SHIYAN  
JIBEN CAOZUOZHINAN

 甘肃科学技术出版社





责任编辑：陈学祥  
封面设计：麦朵设计




# 卫生毒理学动物实验 基本操作指南

魏琳琳 孙建云 © 主编



WEISHENG DULIXUE DONGWU SHIYAN  
JIBEN CAOZUOZHINAN

 甘肃科学技术出版社

## 图书在版编目 (C I P) 数据

卫生毒理学动物实验基本操作指南 / 魏琳琳, 孙建云主编. -- 兰州: 甘肃科学技术出版社, 2017. 4

ISBN 978-7-5424-1540-0

I. ①卫… II. ①魏… ②孙… III. ①毒理学—医用实验动物—指南 IV. ①R99-33②R-332

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 081166 号

出版人 王永生

责任编辑 陈学祥(0931-8773274)

封面设计 麦朵设计

出版发行 甘肃科学技术出版社(兰州市读者大道 568 号 0931-8773237)

印刷 兰州万易印务有限责任公司

开本 787mm×1092mm 1/16

印张 30.75

字数 770 千

插页 1

版次 2017 年 5 月第 1 版 2017 年 5 月第 1 次印刷

印数 1~1 000

书号 ISBN 978-7-5424-1540-0

定价 80.00 元

# 编 委 会

主 编：魏琳琳 孙建云

副 主 编：胡 萍 张东城

参编人员：兰 光 梁启军 宁俊艳

# 前 言

甘肃省疾病预防控制中心毒理室成立已十六年有余，近年来随着科室队伍的壮大以及样品数量的逐年增多，一线工作人员从中积累了丰富的经验，同时也迫切需要一本能结合毒理实验室的现状、具有扎实理论基础和详尽实验操作，并能很好地指导实际工作的论著，在此背景下，我科组织编写了《卫生毒理学动物实验基本操作指南》一书。

本书共十七章，围绕卫生毒理学的特点，主要阐述了实验动物的特性和应用、动物实验的基本方法及影响动物实验结果的因素以及化学毒物的一般毒性、蓄积毒性、局部毒作用、致突变性、致癌性及生殖发育毒性的理论基础，针对目前卫生毒理学包含的食品毒理、化妆品毒理、农药毒理、消毒产品毒理、化学品毒理、涉水产品毒理进行了分述，本着以预防为主的目的，介绍了人类常见疾病的动物模型研究，最后涉及实验数据的统计与分析以及动物福利与保护。

参加编写的人员均具有较丰富的理论知识和工作经验。其中第一章~第三章及第四章部分章节由魏琳琳撰写，第五章~第六章及第七章部分章节由孙建云撰写，第八章~第十一章及第四章部分章节由胡萍撰写，第十二章~第十五章及第七章部分章节由张东城撰写，兰光、梁启军和宁俊艳共同撰写了第十六、十七章及第四章部分章节，并整理了目录及参考文献。

在编写过程中，既顾及基本原理和基本方法的阐明，循序渐进，逐步



深入，又尽可能搜集近年来新发展的概念和成果，同时体现实验室需要与特点，以达到内容丰富，指导性强，而且反应本学科的重要性。对于一些众所周知的基本原理，进行了一些核对查证工作，从而使得一些概念更准确、更完善。

由于任务繁重、时间仓促、编者业务水平和编写经验有限，书中难免存在疏漏和不足之处，望读者随时提出宝贵意见，使之更臻完善。

编 者

目  
录

## CONTENTS

第一章 卫生毒理学 .....	001
第一节 卫生毒理学概述 .....	001
第二节 卫生毒理学研究对象、任务及内容 .....	003
第三节 卫生毒理学研究方法 .....	006
第四节 卫生毒理学基本概念 .....	007
第五节 剂量、剂量—效应关系和剂量—反应关系 .....	012
第六节 常用毒性指标的表达 .....	013
第七节 安全限值 .....	015
第二章 实验动物学概论 .....	017
第一节 实验动物学的发展概况 .....	017
第二节 实验动物学在人类社会发展中重要性 .....	018
第三节 实验动物的分类 .....	020
第三章 常用实验动物的特点及其应用 .....	026
第一节 小鼠 .....	026
第二节 大鼠 .....	037
第三节 豚鼠 .....	046
第四节 地鼠 .....	052
第五节 兔 .....	055
第六节 狗 .....	066
第七节 猫 .....	073
第八节 其他实验动物的特点及其应用 .....	076
第四章 动物实验中实验动物的选择与应用 .....	083
第一节 选择实验动物的基本原则 .....	083

第二节 常见生物医学研究中实验动物的选择与应用 .....	085
<b>第五章 实验动物的环境及设施 .....</b>	<b>122</b>
第一节 实验动物环境 .....	122
第二节 实验动物设施 .....	124
第三节 特殊动物实验设施 .....	137
第四节 实验动物与动物实验环境国家标准 .....	144
第五节 实验动物环境及设施的管理 .....	148
<b>第六章 实验动物饲养、生物安全及实验者的安全防护 .....</b>	<b>158</b>
第一节 实验动物的饲养 .....	158
第二节 实验动物与生物安全 .....	176
第三节 实验操作人员的安全防护 .....	181
第四节 重要的人兽共患病 .....	183
<b>第七章 动物实验基本技术方法 .....</b>	<b>188</b>
第一节 动物实验的常用方法 .....	188
第二节 动物实验设计方法 .....	190
第三节 动物实验前的准备 .....	194
第四节 实验动物的抓取与固定方法 .....	196
第五节 实验动物编号标记方法 .....	200
第六节 实验动物被毛的去除方法 .....	200
第七节 实验动物给药途径和方法 .....	201
第八节 实验动物的麻醉 .....	206
第九节 实验动物血液和体液的采集方法 .....	209
第十节 实验动物的处死方法 .....	218
第十一节 尸体检查及脏器标本采集检查方法 .....	219
第十二节 动物实验后废弃物的无害化处理 .....	223
<b>第八章 影响动物实验结果的因素及其控制 .....</b>	<b>225</b>
第一节 影响动物实验结果准确性的客观因素 .....	225
第二节 影响动物实验结果的人为因素 .....	231
第三节 动物实验结果影响因素的控制 .....	234
第四节 实验动物质量监测 .....	236
<b>第九章 化学物的一般毒性作用 .....</b>	<b>250</b>
第一节 急性毒性作用 .....	250
第二节 亚慢性、慢性毒性作用 .....	256
第三节 蓄积性作用 .....	262
第四节 局部毒性作用 .....	264

第十章 化学物的致突变作用 .....	271
第一节 化学物的致突变类型 .....	271
第二节 致突变作用机理和突变的不良后果 .....	274
第三节 致突变作用 .....	277
第十一章 化学物的致癌作用 .....	285
第一节 化学致癌的机制 .....	285
第二节 化学致癌物及其分类 .....	287
第三节 化学毒物致癌性的判别 .....	292
第十二章 化学物的生殖发育毒性作用 .....	298
第一节 生殖毒性与发育毒性 .....	298
第二节 雄性生殖毒性 .....	306
第三节 雌性生殖毒性 .....	311
第四节 三段生殖毒性试验 .....	317
第五节 繁殖试验 .....	325
第六节 发育毒物预筛试验 .....	328
第十三章 卫生毒理学应用 .....	331
第一节 食品毒理学 .....	331
第二节 化妆品毒理学 .....	334
第三节 农药毒理学 .....	336
第四节 消毒产品毒理学 .....	339
第五节 化学品毒理学 .....	341
第六节 涉水产品毒理学 .....	344
第十四章 动物实验数据的处理与分析 .....	346
第一节 动物实验数据的收集整理和描述 .....	346
第二节 统计学意义和生物学意义 .....	354
第十五章 实验动物模型 .....	356
第一节 概述 .....	356
第二节 人类疾病动物模型的分类 .....	358
第三节 动物模型的设计原则和注意事项 .....	360
第四节 人类疾病动物模型的复制方法 .....	363
第十六章 动物实验研究的局限性及实验动物福利与替代 .....	380
第一节 动物实验研究的基本原则和局限性 .....	380
第二节 动物的保护 .....	383
第三节 实验动物福利 .....	388
第四节 动物实验中的“3R”原则 .....	392

第五节 动物实验应遵循的基本原则 .....	395
<b>第十七章 实验 .....</b>	<b>398</b>
第一节 急性毒性试验 .....	398
第二节 皮肤刺激性/腐蚀性试验 .....	406
第三节 急性眼刺激/腐蚀性试验 .....	409
第四节 皮肤变态反应试验 .....	418
第五节 皮肤光毒试验 .....	422
第六节 哺乳动物红细胞微核试验 .....	423
第七节 哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验 .....	426
第八节 小鼠精子畸形试验 .....	431
第九节 小鼠精原细胞或精母细胞染色体畸变试验 .....	432
第十节 显性致死试验 .....	436
第十一节 亚急性试验 .....	438
第十二节 致畸试验 .....	443
第十三节 亚慢性毒性试验 .....	451
第十四节 生殖毒性试验 .....	457
第十五节 毒物动力学试验 .....	462
第十六节 迟发性毒性试验 .....	467
第十七节 慢性毒性 .....	470
第十八节 致癌试验 .....	475
<b>参考文献 .....</b>	<b>482</b>

# 第一章 卫生毒理学

卫生毒理学(healthtoxicology)是与公共卫生工作有直接联系的各个毒理学分支,包括环境毒理学、工业毒理学、食品毒理学、农药毒理学、放射毒理学等的基础和总称。它是毒理学的一个重要分支,亦是预防医学的基础学科,为劳动卫生、环境卫生和食品卫生等学科提供毒理学理论和研究方法。任何一种化学物质在一定条件下都可能对机体有害的,卫生毒理学的目的就在于研究外源化学物质的毒性和产生毒性作用的条件,阐明剂量—效应(反应)关系,为制订卫生标准及防治措施提供理论依据。

## 第一节 卫生毒理学概述

### 一、适用范围

毒理学(toxicology)是从生物医学角度研究化学物质对生物机体的损害作用及其机制的科学,但近年来随着客观的需要,毒理学的研究范围已扩大到各种有害因素如放射性、微波等物理因素以及生物因素等对机体损害作用及其机制,不只限于化学物质。广义地说,任何一种物质在一定条件下可能是有毒的,而在另一些条件下则是安全或无害的。早在16世纪,瑞士学者巴拉塞尔苏斯就明确指出:所有的物质都是有毒的,只有剂量才是区别毒物与非毒物的界限,毒理学的任务在于探求这些条件,阐明剂量—反应关系,为制订卫生标准及防治措施提供依据。

### 二、影响范围

随着人类开发活动和工业生产的飞速发展,成千上万种天然和合成的化学物质源源不断地涌入市场和生活领域。据估计,截至1985年,《化学文摘》登记在册的化学物质700万种,进入市场的不下7万~8万种,且每年以1000~2000种的速度在增加着。这些化学物质可在生产条件下,经口(食品、饮料及药物等)、呼吸道(污染的室内外空气及吸烟等)和皮肤接触(可以皮肤吸收的生产性毒物,外敷药及化妆品等)进入人体。在化学因素对环境的影响日益突出的今天,卫生毒理学就成为环境科学和预防医学的基础。

### 三、学科划分

外源化学物(xenobiotics)是在人类生活的外界环境中存在、可能与机体接触并进入机体,在体内呈现一定的生物学作用的一些化学物质,又称为“外源生物活性物质”。与外源化学物相对的概念是内源化学物,是指机体内源已存在的和代谢过程中所形成的产物或中间产物。毒理学研究外源化学物对机体的有害作用,而不是有益作用(如营养作用、治疗作用等)。人类很早就对有毒的物质进行研究,在远古依靠游猎与采集可食植

物为生的时候,就注意到识别一些对人畜有毒的动、植物,以保证食用安全。以后,又逐渐懂得利用有毒物质(如箭毒、乌头)作为狩猎工具和武器。在和疾病斗争的过程中产生了药物,人类对其毒性作用作了广泛的研究。随着社会生产的发展,人类使用和接触到化学物质的种类越来越多,总数已经超过 500 万种,日常使用也不下六七万种,已远远超过一般天然食物和药物的范围,其中包括了大量工农业生产过程所使用和生产的种类繁多的化学物质,如各种食品添加剂、化妆品、可产生依赖性的物品、军事毒剂等,在一定接触剂量和接触条件下,可产生毒作用。这些使得这门古老的、研究毒物的科学—毒理学在研究内容和方法上有了极大的发展,按照研究的对象,可再划分为:药物毒理学、工业毒理学、环境毒理学、成瘾毒物毒理学、食品毒理学、军事毒物毒理学等;或就毒物作用于机体的性质分为生化毒理学、遗传毒理学、生殖与发育毒理学、免疫毒理学、行为毒理学、分子毒理学等。这些发展反映了人们对于毒物作用的认识愈来愈深入,也反映了社会上对防止各类毒作用的迫切需求。

#### 四、相关科学

毒理学是研究毒物的学科,是一门边缘科学。现代生物学(细胞生物学、分子生物学)、生物化学、生物物理学、遗传学、免疫学、流行病学等学科的大量新原理与技术广泛应用于毒理学领域,使人们能够从各个方面深入认识各种毒作用的本质及其规律,从而为确定合理的安全接触界限和制定各种有效的防治方法提供坚实的科学依据。近几十年来,毒理学发展非常快,取得了令人瞩目的进展,很多生命科学如生物化学、生物物理学、遗传学和分子生物学的新概念、新技术推动了毒理学的发展,形成了一系列专门化的分支学科。毒理学对外源化学物毒作用机制的研究,正从整体、器官、细胞及分子水平层次分明地取得了巨大的进展。外源化学物进入机体后,在靶部位与关键性的生物大分子作用,引起各种结构和功能异常,当超过机体的解毒功能、修复功能和适应能力时,就出现毒作用。毒作用机制是复杂的,主要涉及干扰正常受体与配体的相互作用、干扰生物膜功能、干扰细胞能量生成、与生物大分子共价结合、氧自由基过量生成、细胞内钙稳态失调、细胞因子和细胞信号转导途径紊乱、选择性细胞致死毒性、细胞程序性死亡(凋亡)、癌基因等肿瘤相关基因突变等。毒作用机制的阐明有助于我们对外源化学物有害作用的早期预防、早期诊断和早期治疗提供线索和依据。对外源化学物毒作用机制的研究还方兴未艾,正在深入发展,毒理学的发展是与生命科学的发展同步的,生命科学的新理论新技术推动了毒理学的发展,而具有各种各样的特异性毒作用的毒物也成为生命科学打开生命奥秘的工具和钥匙。几乎没有一个学科可以同时是基础学科又有直接的应用,研究外源化学物有害作用的毒理学可能是兼有这两个方面的唯一学科。毒理学面临着巨大的挑战,毒理学将不断地发展和创新。

#### 五、学科前景

卫生毒理学是一门综合性学科,通常涉及的有化学、生物学、生态学、生物化学、免疫学、遗传生物学、病理学、预防医学、流行病学和卫生统计学等。随着医学生物学和环境科学的发展,卫生毒理学必将渗透到更为广泛的学科领域。

## 第二节 卫生毒理学研究对象、任务及内容

毒理学是一门既老又新的学科。20世纪以来,不仅由于各学科的进一步渗透,还由于工农业的发展,大量化学物进入人类生存环境,破坏了生态平衡,造成了环境污染。由于环境的污染出现了直接或间接的中毒事故,这些均促进了毒理学的发展。

卫生毒理学就是从卫生学角度,利用毒理学的概念和方法,研究人类生产和生活可能接触的各种理化和生物因素对机体的生物学作用,特别是毒性损害作用及其机理和防治措施的科学。

### 一、环境毒理学

环境毒理学是环境医学的一个组成部分,也是毒理学的一个分支,是研究环境污染物,特别是化学污染物对生物有机体,尤其是对人体的损害作用及其机理的科学。环境毒理学不仅要研究环境污染物对生物个体的损害作用,而且要研究污染物对生物群体、生态系统甚至特定环境下的整个生物社会的损害作用及其防治对策。它主要通过动物实验来研究环境污染物的毒作用。环境污染物的种类繁多,包括物理的、化学的、生物的多多种污染物。物理性污染有电离辐射、电磁辐射及噪声污染等;生物性污染有细菌、病毒及生物毒素污染等;化学污染物是当前危害最为严重的环境污染物,如工业化学品、农用化学品、日用化学品及染料等。

#### (一)研究对象、任务及内容

环境毒理学的研究对象是对各种生物特别是对人体产生危害的各种环境污染物,包括物理性、化学性及生物性污染物,其中以环境化学物为主要研究对象。

环境毒理学研究的主要任务:①研究环境污染物及其在环境中的降解和转化产物对机体的损害作用及其机理。②探索环境污染物对人体健康损害的早期检测指标,即用最灵敏的探测手段,找出环境污染物作用于机体后最初出现的生物学变化,以便及早发现并设法排除。③定量评定有毒环境污染物对机体的影响,确定其剂量与效应或剂量—反应关系,为制定环境卫生标准和有效防治环境污染对人体健康的危害提供理论依据。

目前环境毒理学研究的主要内容有:①环境毒理学的概念、理论和方法。②环境化学物在人体内的吸收、分布、转化和排泄规律及其对人体的一般毒性作用与机理。③环境化学物及其转化产物对人和哺乳动物的致突变、致癌变、致畸变等特殊毒性作用与机理。④环境污染物的毒性评定方法,包括急性、亚急性和慢性毒性试验,代谢试验,蓄积试验,繁殖试验,迟发神经毒试验以及致突变试验、致癌试验和致畸变试验等。⑤各种环境污染物对人体损害作用的早发现、早防治的理论、方法和措施。⑥环境化学物在其他生物(包括动物、植物、微生物)中的吸收、转运、代谢转化、排出体外以及其毒性作用的规律和预防措施。

#### (二)研究的意义与目的

环境毒理学的最终目的是保护包括人类在内的各种生物的生存和持续健康的发展。研究环境污染物对生物有机体的损害规律及其防治措施,对保护生态平衡、保障人



类健康,使地球上各种生物种类、特别是人类社会可持续健康发展是非常重要的。

## 二、工业毒理学

工业毒理学又称职业毒理学。工业毒理学是应用毒理实验和流行病学调查方法,研究工农业生产中有毒物质与机体之间反应以及作用规律的科学,是劳动卫生学的组成部分,是需要运用生物学、化学、物理学、生理学、生物化学、病理学、卫生检验、数理统计等多学科知识研究的综合性学科。

工业毒理学是研究工业外源性化学物及物理和生物因素对生物有机体的有害作用及其作用机理,进而预测其对人体和生态环境的危害的严重程度,为确定安全限值和采取防治措施提供科学依据的学科,也是对毒性作用进行定性和定量评价的一门学科。

### (一)研究对象、任务及内容

工业毒理学,主要研究工业化学物质的毒性、毒效应、代谢、作用机制及试验治疗,为制订劳动卫生标准,防止职业中毒,提供科学依据。

研究内容包括对毒物的毒性、中毒机理、代谢、排泄、测定方法和中毒诊断以及解毒治疗等方面的研究。其中心任务是提示生产中接触有害物剂量与中毒反应之间的关系,从而为制定最高容许浓度、提出中毒防治措施提供依据。

### (二)研究的意义与目的

工业毒理学主要对新化学物质进行安全性评价或危险性评价,并结合作业场所监测毒物、工人健康监护及流行病学调查,确定无害作用水平、剂量—反应关系等,对接触面广和危害大的有毒物质,常进行作用机制的研究,为早期诊断提供防治措施。

## 三、食品毒理学

食品毒理学是食品卫生学的组成部分,也是毒理学的一个分支。它是随着人类对食品质量的要求愈来愈高,应运而生的一门新学科。食品毒理学是研究存在或可能存在于食品中称为毒物的小分子物质的种类、含量、分布范围、毒性及其毒性反应的科学。

### (一)研究对象、任务及内容

食品毒理学的研究对象是外源化学物,包括有一定毒性的化学物如农药,包括毒性很小通常不称之为“毒物”的化学物如食用色素,也包括潜在有益作用的化学物如大蒜氨酸。

食品毒理学的任务包括:①重新评价食品。随着人类生活水平的提高,对于食品在品种数量和质量方面都要求有一定的提高,为满足人类需要及保证人的健康长寿,对食品中外来化学物进行重新评价。安全性评价标准是随着社会和科学发展不断变化的,因此,在一定时期对以往认为是符合标准的外来化学物质,仍然存在重新评价的问题。②评价新的食品添加剂。食品之所以有多种风味和品种,除了加工工艺和主料上的多样化,使用添加剂则是一个很重要的因素,故添加剂进行安全性毒理学评价是非常重要的。③评价食品的污染物。化学学科和化工工业的迅速发展,其污染物和废弃物与日俱增,对食品生产加工的污染比以往严重得多,加强安全监督,及时进行安全性毒理学评价,是确保食用者安全的重要环节。④评价食品流通环节中的污染物。市场上流通的食品,有即食、半成品等,从生产到食用者口中,经过多种流通环节,每一个环节都有可能造成外来化学物的污染,这些污染物就要通过毒理学手段确定其危害性。